

Braunschweigische
Wissenschaftliche Gesellschaft

Jahrbuch 2017

Sonderdruck
Seiten 121–139



J. CRAMER Verlag • Braunschweig
2018

KLASSENSITZUNGEN

Gedächtnisdiebe bei der Arbeit: Neue Einsichten in die Ursachen der Alzheimer-Erkrankung*

MARTIN KORTE

Abteilung Zelluläre Neurobiologie, TU Braunschweig, Spielmannstraße 7,
DE-38106 Braunschweig, E-Mail: m.korte@tu-braunschweig.de

„Das Gedächtnis verbindet die zahllosen Einzelphänomene zu einem Ganzen, und wie unser Leib in unzählige Atome zerstieben müsste, wenn nicht die Attraktion der Materie ihn zusammenhielte, so zerfiele ohne die bindende Macht des Gedächtnisses unser Bewusstsein in so viele Splitter, als es Augenblicke zählt“.

Ewald Hering, 1897

Unser Gedächtnis sitzt gleichsam an einem imaginären Webstuhl und stellt Gedächtnisinhalte her, bessert sie aus, stützt sie zurecht oder verstärkt sie und macht dadurch die Erlebnismuster unserer aktuellen Erfahrungen überhaupt erst verstehbar. Es kann dabei starke Assoziationen nutzen, um Erinnerungen in großen Mengen in das Bewusstsein einzuweben, so dass wir ein kontinuierliches Bewusstsein erleben.

Wie wirkmächtig dieser Meisterweber in unserem Kopf ist, zeigt sich auf dramatische Weise, wenn das Gedächtnistuch in unserem Kopf quasi von Motten zerfressen wird, Löcher entstehen und es sich langsam in Einzelteile auflöst, bis es ganz und gar zerschlissen ist. Zuerst entfallen ihm Fakten der Lebensgeschichte, wodurch die Inseln der Erinnerung immer kleiner werden, bis am Ende oft der Sinn für Kausalität ebenso zerfällt wie das Erleben der Kontinuität des Selbst. Die Zukunft zu planen, wird unmöglich. Wenn Menschen unter einem Gedächtnisverlust leiden – sei es eine Amnesie nach einer Operation, ein Verlust des autobiographischen Gedächtnisses aufgrund einer Alkoholabhängigkeit (Korsakow-Syndrom) oder eine Alzheimer-Demenz – ist der Verlust der autobiographischen Vergangenheit das, was sowohl die Betroffenen als auch die Angehörigen am meisten schmerzt.

* Der Vortrag wurde am 10.02.2017 unter dem Titel „Zelluläre Grundlagen von Lernen, Gedächtnis und Vergessen“ in der Klasse für Mathematik und Naturwissenschaften der Braunschweigischen Wissenschaftlichen Gesellschaft gehalten.

Dies ist aber nur ein Teil der schrecklichen Wahrheit, denn es wird den Patienten auch unmöglich, die Gegenwart zu interpretieren und sich die Zukunft vorzustellen. In dem Sinne sind wir voll und ganz durchdrungen vom Webtuch des Gedächtnisses: Unsere Gedächtnisprozesse erlauben Zeitreisen in die Vergangenheit, in die Zukunft, und selbst für Reisen an imaginäre Orte greifen wir auf sie zurück, wie der Harvard-Psychologe Daniel Schacter uns an einem Beispiel eindrücklich vor Augen führt. Patient „K“ hatte durch eine Amnesie nicht nur sein komplettes autobiographisches Gedächtnis verloren, er war auch nicht mehr imstande, einen einzigen Aspekt zu nennen, der ihm in der Zukunft begegnen könnte. „K“ waren also nicht nur die Gedächtniswerkzeuge abhandengekommen, um Episoden aus seinem Gedächtnis abzurufen, sondern auch die Denk-Werkzeuge, um die Zukunft zu antizipieren. Denn erst die Erfahrungen der Vergangenheit versetzen uns in die Lage, die Gegenwart vorwegzunehmen und die Zukunft zu imaginieren. Ohne Vergangenheit, ohne Gedächtnis, leben wir auch keine Zukunft – und die Gegenwart erscheint ohne Sinn, während die Vergangenheit untergeht wie einst Pompeji. Und diese Dramatik ist allgegenwärtig: Alle drei Sekunden bekommt ein Mensch irgendwo auf der Welt die Diagnose Demenz gestellt (und die Allermeisten sind hier vom Typ Alzheimer Demenz). Aktuell sind es 47 Millionen Betroffene. Das ist eine unvorstellbar große Zahl, die in jedem einzelnen Fall ein gravierendes persönliches Schicksal bedeutet.

1. Alzheimer Erkrankung

Allein die Vorstellung, sein Gedächtnis zu verlieren, ist beängstigend. Leider ist sie aber keine Phantasie, sondern in Form der Alzheimer Erkrankung mitten unter uns, millionenfach. Den Betroffenen kommt langsam aber sicher ihr gesamtes Gedächtnis abhanden: alles, was sie je erlebt und an Wissen erworben haben. Menschen, die an Alzheimer leiden, büßen im Krankheitsverlauf noch weitere kognitive Fähigkeiten ein (dazu gehören der Umgang mit Geld, die räumliche Orientierung und oft auch das Sprachvermögen), aber es ist der Gedächtnisverlust, der den Patienten und auch seine Angehörigen am meisten trifft. Denn mit dem Verlust des Gedächtnisses geht der Verlust vieler gemeinsamer Bande mit der Welt, den Menschen aus dem Umfeld und mit sich selbst einher.

Es gibt fünfzig verschiedene Formen der Demenz. Alzheimer ist die berühmteste und auch häufigste Form und mittlerweile im allgemeinen Sprachgebrauch namensgebend für jede Form des Gedächtnisverlustes im erkrankten alternden Gehirn. Man schätzt, dass 70% aller Demenz-Patienten an Alzheimer leiden. Im Zuge der Auswirkungen auf unser Gedächtnis sei diese Erkrankung hier exemplarisch beleuchtet als der gesellschaftliche relevanteste Gedächtnisdieb unserer Zeit. Wenn wir keine wirksamen Gegenmaßnahmen entwickeln, wird sich die Zahl der Demenz-Kranken dramatisch erhöhen. Ein paar Fakten:

- 2001 litten 24,4 Millionen Menschen weltweit an einer Alzheimer Demenz (AD), die Zuwachsrate wurde auf 4,6 Millionen neuerkrankte Menschen pro Jahr geschätzt.
- 2010 waren es bereits 36 Millionen Erkrankte.
- 2017 schätzt man, dass circa. 47 Millionen Menschen weltweit an ihr leiden (die Zahlen stammen aus dem Dachverband aller Alzheimer-Organisationen, dem Alzheimer's Disease International, kurz ADI), und alles deutet darauf hin, dass die Anzahl der Menschen mit AD sich alle zwanzig Jahre verdoppeln wird.
- 2030 rechnet man mit 75 Millionen erkrankten Menschen
- und im Jahr 2050 mit über 130 Millionen.
- Jedes Jahr diagnostizieren Ärzte mittlerweile fast zehn Millionen Neuerkrankungen (mehr als das Zweifache im Vergleich zum Jahr 2001).

Ein Großteil dieses starken Anstiegs kann auf Neuerkrankungen in Entwicklungsländern zurückgeführt werden: Während 2015 etwas mehr als die Hälfte (57 Prozent) aller Menschen mit Demenz in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen lebten, prognostiziert die ADI bis 2030 einen Anstieg auf 63 Prozent und bis 2050 auf 70 Prozent in diesen Regionen. Man schätzt, dass die Anzahl der Menschen mit einer Alzheimer Demenz in den nächsten zwanzig Jahren

- in Europa um ca. 40 Prozent,
- in Nordamerika um 63 Prozent,
- im südlichen Lateinamerika um 77 Prozent
- und in Industrieländern im asiatischen Pazifik um 89 Prozent ansteigen wird.
- im Vergleich dazu erwartet die ADI, dass der prozentuale Anstieg in Ostasien 117 Prozent, in Südasien 107 Prozent, im restlichen Lateinamerika 134 bis 146 Prozent und in Nordafrika und dem Mittleren Osten 125 Prozent betragen wird.

Allein in Deutschland leben wahrscheinlich 1,6 Million Demenzpatienten (von denen zwei Drittel an Alzheimer erkrankt sind) und auch deren Anzahl wird sich in Anlehnung an den weltweiten Trend mit der zunehmenden Alterung der Gesellschaft in den nächsten zwanzig Jahre verdoppeln, wenn nicht ein Gegenmittel gefunden sowie Präventionsmöglichkeiten erforscht und genutzt werden. Die Zahlen aus den USA sind ebenfalls beeindruckend: Dort leben über sechs Millionen Erkrankte (2007 waren es „nur“ 3.5 Millionen). Um die Zahlen einordnen zu können: Allein in den USA sind 2016 viermal mehr Menschen an Alzheimer erkrankt, als Menschen weltweit bei Verkehrsunfällen umkommen! Anders ausgedrückt: In Europa, ebenso wie in den USA, bedeutet das, dass von

1000 Menschen 150 von AD betroffen sein werden. Zum Vergleich: Zwei Menschen von 1000 erleiden einen Schlaganfall, einer von 1000 ein Gehirntrauma durch einen Unfall, zehn von 1000 erkranken an Parkinson.

Erdrückende Zahlen, die belegen wie wichtig es ist, AD zu bekämpfen. Die Wahrscheinlichkeit, zu erkranken, steigt mit dem Alter; deshalb wird die Krankheit mit der Zunahme des Durchschnittsalters weiter derart galoppierend voranschreiten. Die weltweit durch die Alzheimer-Krankheit verursachten Kosten belaufen sich nach Schätzungen des renommierten World Alzheimer Report auf 800 Milliarden Euro (wenn diese Ausgaben allein für Alzheimer in einem Land wären, so entspräche die Summe dem Bruttosozialprodukt des 18. reichsten Landes der Erde). Bereits im Jahre 2020 werden die Ausgaben die Billionengrenze überschreiten. Die Pflege eines Alzheimerpatienten in Deutschland kostet im Jahr über 30 000 Euro. Die Alzheimer Erkrankung kann über viele Jahre voranschreiten, oft brauchen die Betroffenen mehr als ein Jahrzehnt lang Pflege. Dabei belaufen sich die Kosten pro Jahr allein für Deutschland auf 45 Milliarden Euro für die medizinische Versorgung von Alzheimer Patienten. Wenn die Prognosen tatsächlich stimmen, wird ein erheblicher Teil des Gesundheitsbudgets der Bundesrepublik Deutschland allein für die Versorgung von Alzheimer Patienten verschlungen werden! Da erstaunlicherweise keine verlässlichen Daten vorliegen, weil viele Patienten zu Hause unter großem Einsatz naher Angehöriger gepflegt werden, sind dies nur Schätzungen.

Diese nackten Zahlen lassen die Schicksale, die sich hinter der Diagnose Alzheimer verbergen, nur erahnen. Die Erkrankung trifft dabei nicht nur den Patienten selbst, sondern immer die gesamte Familie, vor allem diejenigen, die es übernehmen, die Patienten zu pflegen. Kurzum: AD ist ein gesellschaftliches Phänomen von höchster Brisanz.

2. Molekulare Ursachen der Alzheimer Erkrankung

Die Alzheimer Demenz hat ihre Ursachen im Verlust von Synapsen und Nervenzellen. Der Untergang beginnt in den Gehirnarealen, die mit wichtigen Gedächtnisaufgaben betraut sind.

Neurowissenschaftler suchen intensiv nach Möglichkeiten, den schleichenden Gedächtnisverlust zu stoppen oder gar rückgängig zu machen. Dafür müssen sie aber zunächst die Vorgänge im Gehirn der Betroffenen verstehen und AD eindeutig diagnostizieren. Neben den psychologischen Methoden der Befragung und den Tests, die Aufschluss über die Wahrnehmungs-, Denk- und Gedächtnisleistung der Patienten geben, kommt mittlerweile auch die Magnetresonanztomografie, kurz MRT oder Kernspin genannt, zum Einsatz. Mit ihrer Hilfe lassen sich Gehirnstrukturen im Detail sichtbar machen und Gehirnveränderungen erkennen, die typisch für eine Alzheimer Erkrankung sind.

Die Frage, die sich viele Angehörige, aber auch Wissenschaftler stellen, ist, warum gerade unser autobiographisches und unser Faktengedächtnis so stark durch die Alzheimer-Erkrankung beeinträchtigt werden. Warum gelingt es AD-Patienten nicht, Informationen aus dem Kurzzeit- in das Langzeitgedächtnis zu überführen? So mysteriös die Krankheit bisher in ihren Ursachen, ihrem Beginn und ihrem Verlauf ist, dank intensiver Forschung wissen wir immerhin, warum gerade Gedächtnisprozesse betroffen sind.

Erstens kann man anführen, dass die Fähigkeit der Synapsen, sich plastisch zu verändern, schon sehr früh im Krankheitsverlauf eingeschränkt ist – und damit die Fähigkeit, Neues zu lernen. Dies betrifft vor allem den Hippocampus und die daran angrenzenden Strukturen, was in der Konsequenz bedeutet, dass sowohl das Abspeichern als auch der Abruf von Informationen aus dem deklarativen Gedächtnis erschwert ist. Anfang 2017 konnte nachgewiesen werden, dass auch die zellulären Prozesse der Gedächtnisbildung wie die synaptische Verstärkung (Langzeit-Potenzierung, LTP) bei AD-Patienten beeinträchtigt ist und daraus resultierend das Abspeichern neuer Informationen nahezu unmöglich wird.

Zweitens sind auch die modulatorischen Neurotransmitter-Systeme im Gehirn von AD-Patienten schon zu Beginn der Erkrankung nur noch eingeschränkt funktionsfähig. Diese durch die ausgeschütteten Botenstoffe definierten Subsysteme sind besonders wichtig für den Übergang vom Kurz- zum Langzeitgedächtnis. Hier sind vor allem die Acetylcholin und Noradrenalin haltigen Nervenzellen zu nennen, die frühzeitig beginnen abzusterben. Cholinerge Neurone (sie produzieren Acetylcholin und schütten es aus) liegen vor allem im Nucleus basalis, einem Gehirnareal, das im vorderen, unteren Teil des menschlichen Gehirns liegt. Durch seine Verbindungen in den Hippocampus und den Stirnlappen hinein hat es eine große Bedeutung für die Aufmerksamkeit sowie für Lern- und Gedächtnisvorgänge und darüber hinaus für die Stabilität von Emotionen – bei Alzheimer Patienten geraten neben dem Kurzzeitgedächtnis auch die Emotionen aus dem Gleichgewicht. Aber warum sind gerade Nervenzellen, die Acetylcholin produzieren, betroffen? Ein Grund könnte sein, dass das Gehirn bereits in der Frühphase der Erkrankung aus noch unbekannten Gründen immer schlechter mit Energie versorgt wird. Darauf reagieren die verschiedenen Subtypen von Neuronen unterschiedlich, einige empfindlicher als andere. So entsteht als Folge dieser anfänglich nur leichten Unterversorgung weniger Pyruvat, ein Abbauprodukt des Traubenzuckers (Glukose), das vor allem in Neuronen zur Energiegewinnung verwendet wird. Aus Pyruvat wird nun Acetyl-CoA gebaut, welches eine entscheidende Vorstufe zum Acetylcholin darstellt.

Neben den cholinergen Neuronen sind noradrenerge Nervenzellen, die als Botenstoff Noradrenalin ausschütten, vom neuronalen Kahlschlag betroffen. Das Neurotransmittersystem, das Noradrenalin benutzt, ist ebenso wie Acetylcholin entscheidend an der Stimmungsregulation beteiligt, der generellen Aufmerksamkeit (Wachheit/arousal) und an der Modulation unseres Lernvermögens, vor

alles wenn es um den Übergang vom Kurz- zum Langzeitgedächtnis geht. Zu allem Überfluss wird im Hippocampus und im Stirnlappen die Aufnahme und Freisetzung von Glutamat nicht mehr korrekt reguliert. Anders als beim Acetylcholin, das bei Alzheimer-Erkrankten vermindert produziert wird, schütten hier Neurone zu viel Glutamat aus. Ein anderer Mechanismus bedingt, dass zu wenig Glutamat durch die Wiederaufnahme in Zellen inaktiviert ist und deshalb zu viel davon das fein austarierte Gleichgewicht der chemischen Synapsen durcheinander bringt. So wird das Abspeichern neuer Informationen komplett verhindert - und auch der Abruf vorhandenen Wissens wird immer schwieriger. Zudem führt Glutamat in zu hoher Konzentration zu einem großen, todbringenden Einstrom von Calcium in die Zellen.

Drittens findet das Absterben von Synapsen und später von Nervenzellen nicht gleichmäßig im Gehirn statt, sondern ereilt im Anfangsstadium der Erkrankung vor allem Gehirnareale, die das Arbeitsgedächtnis, das autobiographische/episodische und das Faktengedächtnis betreffen. Die Hirnstrukturen, die hier besonders empfindlich auf die pathologischen Prozesse reagieren, sind der Hippocampus mit dem angrenzenden entorhinalen Cortex und dem Schläfenlappen. All dies sind essentielle Strukturen für das reibungslose Funktionieren des expliziten Gedächtnisses. Entsprechend der Krankheitsbrandherde in diesen Gehirnregionen sind das räumliche Gedächtnis und die räumliche Orientierung ebenso wie das räumliche Vorstellungsvermögen bei vielen Alzheimer Patienten frühzeitig eingeschränkt, was aber nur mit standardisierten Tests erkannt werden kann. Erst in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung greifen die Ablagerungen in den Neuronen (Neurofibrillen-Bündel) und die im Zwischenraum um die Neurone sich befindenden Eiweiß-Ausfällungen (Plaques) auf die gesamte Großhirnrinde über. Es kommt zum Massensterben von Nervenzellen und wohl auch von Gliazellen, die Neurone versorgen, die Axone elektrisch isolieren und das Immunsystem des Gehirns darstellen.

Im weiteren Verlauf der Erkrankung sind nun immer mehr spezielle Gedächtnissysteme betroffen. Durch das Absterben von Neuronen und in einem noch größeren Maße durch den milliardenschweren Verlust von Synapsen gehört zu den AD-Symptomen auch der Verlust kognitiver, sozialer und emotionaler Fähigkeiten: Das Geschirr steht plötzlich im Kühlschrank und nicht auf dem Tisch. Die Betroffenen können nicht mehr schreiben, nicht etwa, weil sie motorisch nicht in der Lage wären, ein Schreibgerät zu halten, sondern weil sie nicht mehr wissen, wie es geht und was man dazu braucht; oder sie haben vergessen, wo in ihrem Haus, in dem sie seit Jahrzehnten leben, die Toiletten sind.

Insbesondere zwei Eiweißmoleküle stehen im Verdacht, zum Untergang so vieler Nervenzellen zu führen und dadurch die Alzheimer Erkrankung auszulösen; sie tragen die prosaischen Namen A β und Tau. A β ist ein 40 bis 42 Aminosäuren langes Eiweißmolekül (Peptid), A β oder β -Amyloid genannt, das von bestimm-

ten Enzymen aus einem wesentlich längeren Eiweißmolekül, dem Amyloid-Vorläuferprotein (Amyloid Precursor Protein, APP), herausgeschnitten wird. APP liegt übrigens auf dem Chromosom 21, das bei der Trisomie 21 (Down-Syndrom) in einer überzähligen Form vorliegt; in der Tat haben Menschen mit einer Trisomie neben anderen gesundheitlichen Problemen ein sehr hohes Risiko, an Alzheimer zu erkranken. Das Amyloid-Vorläuferprotein sitzt in der Zellmembran – der äußeren Hülle der Nervenzelle – und kann an drei verschiedenen Stellen von molekularen Scheren (Sekretasen) zerschnitten werden. Wird APP vom Enzym α -Sekretase gespalten, entstehen harmlose Fragmente, die möglicherweise sogar eine positive Wirkung für die Stabilität von Synapsen und den daran stattfindenden plastischen Vorgängen haben. Schlagen Beta- und λ -Sekretase jedoch gleichzeitig zu, bildet sich β -Amyloid, das außerhalb der Nervenzellen zu großen Proteinknäulen, sogenannten Amyloid-Plaques, verklumpen kann.

Zu den mysteriösen Dingen der Alzheimer Erkrankung gehört, dass diese Plaques seit Alois Alzheimers erstmaliger Beschreibung des Krankheitsbildes im Jahr 1906 als charakteristisch für diese Form der Demenz gelten, ohne dass ihre genaue Rolle im Krankheitsverlauf klar ist. So wird A β auch im gesunden Gehirn gebildet, und es gibt Studien, die belegen, dass auch 90 Jahre alte Menschen erhebliche Mengen dieser Ablagerungen aufweisen, ohne in ihren Gedächtnisfunktionen eingeschränkt zu sein. Insofern kann die Frage, warum A β im alternenden Gehirn auf einmal Plaques bildet, das noch dazu toxisch wirkt, nicht eindeutig beantwortet werden. Eine Theorie geht davon, dass die Plaques vor allem durch entzündliche Reaktionen, die durch ihre extrazelluläre Anwesenheit ausgelöst werden, umliegende Nervenzellen massiv schädigen. Nicht die Plaques an sich sind also schädlich, erst zusammen mit dem Immunsystem des Gehirns lösen sie die Krankheit aus. Damit rücken entzündliche Prozesse im Gehirn, aber auch in unserem Körper insgesamt, stärker in den Mittelpunkt der Forschung.

Das zweite Molekül, das möglicherweise die Alzheimer Demenz auslöst, ist Tau. Es ist ein Eiweiß, das in den langen Fortsätzen (Axone) der Nervenzellen vorkommt. Bereits Alois Alzheimer hat beschrieben, dass in den Nervenzellen von Alzheimer-Patienten neben den Plaques Neurofibrillenbündel zu finden sind. Hierbei handelt es sich – im Unterschied zu den Plaques, die sich außerhalb der Nervenzellen befinden – um Eiweißablagerungen innerhalb der Zellen, die aus bestimmten Skelettkomponenten der Zellen entstanden sind. Wie man heute weiß, bestehen sie zu einem erheblichen Teil aus Tau. Dieses Eiweiß stabilisiert in den Axonen wiederum andere Strukturelemente, die Mikrotubuli, eine Art Skelett in den Zellen, das anders als das Körperskelett des Menschen aus beweglichen Eiweißmolekülen besteht. Zusammen mit anderen Zellskelettelementen sorgen diese Mikrotubuli nicht nur für eine gewisse Stabilität der Zellen, sie sind auch die „Eisenbahnschienen“, auf denen innerhalb der Zellen „Güter“ transportiert werden, etwa die Mitochondrien, die Energiekraftwerke der Zellen.

Axonale Fortsätze können bis zu einem Meter lang sein. Wenn der Transport kollabiert, stirbt die Zelle ab. Bei der Alzheimer-Erkrankung konnte nun beobachtet werden, dass die neurofibrillären Bündel vor allem durch ein verändertes Tau verursacht werden, dem zu viele stark negativ geladene kleine Molekülgruppen angehängt werden. Dadurch löst Tau sich von den Mikrotubuli ab, und diese fallen mangels Stabilisierung in sich zusammen. Die dadurch entstehenden neurofibrillären Bündel stören nun das Gleichgewicht der Zellen, wesentliche Transportprozesse in den Nervenzellen finden nicht mehr statt.

Wie es dazu kommt, dass sich mit zunehmendem Alter dieses veränderte Tau ansammelt, ist bislang nicht geklärt. Eine Theorie besagt, dass über die Plaques aus A β eine Calcium-Signalkaskade in den umliegenden Zellen ausgelöst wird, die dazu führt, dass viele Phosphatgruppen an das Tau angebunden werden. Nach dieser Theorie, wären die A β -Ablagerungen die Ursache der Alzheimer Erkrankungen, wohingegen die von A β ausgelösten Veränderungen am Tau-Molekül die Ursache des Absterbens von Neuronen, wären, was dann bewirkt, dass das innere Skelett von Neuronen zusammenbricht.

Die Statistiken am Anfang dieses Alzheimer-Artikels suggerieren, Alzheimer breite sich aus wie eine Epidemie. Dieser Umstand wurde noch dadurch befeuert, dass Neurologen tatsächlich berichteten, dass die Krankheit übertragen werden könne. Aber AD ist keine Infektion, und es ist kein einziger Fall bekannt, in dem sich ein Angehöriger, der einen Alzheimer-Patienten pflegte, „angesteckt“ hat. Die Zunahme der Alzheimer-Patienten ist allein in der Alterspyramide begründet: Je älter Menschen werden, umso größer ist das Risiko, an Alzheimer zu erkranken.

Man sieht, die Symptomatik und der Verlauf einer Alzheimer-Erkrankung können bis in die biochemischen Details hinein aufgeklärt werden. Die alles entscheidende wissenschaftliche Einsicht über Ursache und Auslöser, vor allem darüber, welche Maßnahmen das Auftreten verhindern können und wo eine effektive Therapie ansetzen sollte, fehlt aber noch immer. Alles, was die jahrelange Forschung bisher herausgefunden hat, beschränkt sich darauf, Symptome zu erklären, dagegen wissen wir noch nicht einmal, wann genau die Erkrankung beginnt und was die oben beschriebenen Veränderungen am A β und am Tau auslöst.

Die vorherrschende Meinung über den Gedächtnisdieb Alzheimer Erkrankung ist, dass A β und Tau in irgendeiner Form beteiligt sind. Aber es gibt es eben nur Indizien für das Ende des Tatherganges, während Motive und die Vorgeschichte wie „Planung“ des Raubes, um im Bild zu bleiben, weiter unklar sind. Es mangelt weder an Theorien, warum Alzheimer entsteht, noch an therapeutischen Substanzen, die in klinischen Untersuchungen getestet wurden, allerdings ohne Erfolg. Selbst Antikörper gegen A β , die man Patienten im Endstadium der Erkrankung gegeben hat, konnten den Krankheitsverlauf nicht eindämmen, wie klinische Studien im Jahr 2016 belegten.

Hier die Forschungsstrategie, die in meiner Abteilung an der TU-Braunschweig verfolgt wird: Wir müssen meiner Meinung nach Abschied nehmen von einer linearen Betrachtungsweise des Krankheitsverlaufes, die mit A β beginnt und in einer geraden Linie mit dem Zelltod aufhört. Viel wahrscheinlicher ist, dass ein Dutzend Faktoren gemeinsam dazu führen, dass ältere Gehirne von der Alzheimer Erkrankung befallen werden. Am Ende dieser Kaskade stehen vermutlich Veränderungen hinsichtlich des A β zu einer Form, die es toxisch macht und zu einer massiven Zellschädigung durch ebenfalls verändertes Tau führt.

Aber es gibt eine ganze Reihe Faktoren, die die Entstehung von AD und die Geschwindigkeit des Krankheitsverlaufs beeinflussen:

- Hier sind zum einen genetische Risikofaktoren, wie ApoE4, zu nennen. ApoE4 beeinträchtigt die Energieversorgung des Gehirns, den Cholesterintransport und die Bluthirnschranke.
- Entzündliche Prozesse in unserem Körper machen wiederum neuroinflammatorische Prozesse in unseren Gehirnen wahrscheinlicher. Da alle Zweige des angeborenen Immunsystems im Alter verstärkt aktiv sind, erklärt dies womöglich, warum AD gerade im Alter seine zerstörerische Kraft wirksam werden lässt. Übergewicht, spezifisch im viszeralen Bauchbereich, erhöht hierbei das Risiko solch entzündlicher Prozesse (Bauchfett ist eben neben einem Energiespeicher auch das größte immunologische Organ in unserem Körper und produziert große Mengen an entzündungsfördernden Signalmolekülen). Auch bestimmte Infektionskrankheiten können das AD-Risiko erhöhen, insbesondere eine schwere Sepsis, bei der sich der Patient auf die Intensivstation begeben muss.
- Eine energetische Unterversorgung des Gehirns ist ein weiterer Risikofaktor. Sie kann durch einen Diabetes bedingt sein oder indem durch eine stark kohlenhydratlastige Ernährung die Dichte der Insulinrezeptoren auf Neuronen reduziert wird (was auf Dauer die Versorgung dieser Zellen mit Glukose verschlechtert). Auch die Kraftwerke der Zellen, die Mitochondrien können Abnormitäten aufweisen, die wohl bedingt ist durch die Alterung der Neurone und Gliazellen (Seneszenz). Dies hat nicht nur eine Unterversorgung mit Energie zur Folge, sondern kann auch den oxidativen Stress in Form von Sauerstoffradikalen für die Zelle erhöhen.
- Es gibt zudem es eine Reihe von Wechselwirkungen mit dem Abbau von A β . Kann dieses nicht wirksam von Zellen geschluckt oder aus dem Gehirn abtransportiert werden, lagert es sich im Gehirn ab, wie Müll auf der Straße, der von der Müllabfuhr nicht abgeholt wird.
- Darüber hinaus wird diskutiert, dass eine Beeinträchtigungen der Bluthirnschranke und der Zellmembran-Integrität von Neuronen sowie die Protein-Abfallentsorgung und Protein-Neusynthese ebenso wie Veränderungen im Gleichgewicht des Calciumspiegels der Neurone zu Beginn,

im Verlauf und zum beschleunigten Ende der Alzheimer-Krankheit beitragen könnten.

All diese Faktoren (und sicher auch noch weitere, die erst noch entdeckt werden wollen) könnten beeinflussen, welche Form von A β generiert, wieviel A β abgelagert wird und in welchen Mengen dadurch verändertes Tau entsteht.

Wie kann es aber zu verschiedenen A β -Varianten kommen? A β wird aus einem Vorläufer Protein (dem APP) abgespalten, aber dieser Weg ist nicht zwangsläufig. Aus dem Vorläufer können auch andere Fragmente gebildet werden, die sogar Vorteile für die Speicherfähigkeit und für das Überleben von Neuronen mit sich bringen, wie Untersuchungen von Ulrike Müller in Heidelberg zusammen u.a. mit meiner Arbeitsgruppe in Braunschweig zeigen konnten. Unter den oben genannten Bedingungen wird aus dem langen Vorläufer Protein von A β , statt APPs α (welches eine schützende Funktion hat), stark vermehrt A β gebildet. Die physiologische Funktion dieser veränderten Aufspaltung von APP ist unbekannt. Vermutet wird, dass A β unter Bedingungen von zellulären Stress vermehrt gebildet wird und entweder eine ursprüngliche Funktion im Immunsystem hat, oder aber dass es an die Umgebung von Neuronen, vor allem an Mikrogliazellen, signalisieren soll, dass Neurone unter Stress stehen. Zusammengefasst bedeutet das vermutlich: Alles, was Zellen in ihrem Gleichgewicht (Homöostase) gefährdet, erhöht das Risiko, an AD zu erkranken.

3. Was sind die Risikofaktoren?

Daraus kann man ableiten, dass eine Alzheimer Erkrankung durch verschiedene Risikofaktoren befördert wird. Genauso wie man versucht, einen Diebstahl zu verhindern, indem man sein Haus einbruchsicher macht, kann man auch selbst dazu beitragen, die Risiken von AD zu verringern. Aber es gibt eine Reihe von Faktoren, die man nicht beeinflussen kann: Geschlecht, genetische Veranlagung und natürlich das Alter selbst. Dazu ein paar Stichworte:

Frauen erkranken häufiger an AD als Männer: So kommen mit 80 Lebensjahren statistisch auf zwei Männer drei Frauen, die an AD erkrankt sind. Die Gründe hierfür sind nicht vollständig verstanden. Früher ging man davon aus, dass das hormonelle Ursachen hat, diese Annahme hat sich aber nicht bestätigt. Vielleicht, so mein Verdacht, werden im statistischen Mittel einfach weniger Männer so alt wie Frauen – die Männer allerdings, die so alt werden, sind innerhalb der Männerpopulation die gesünderen hinsichtlich der Herz-Kreislauffunktionen, und das schützt wohl auch vor einer Demenz.

Genetik: ApoE(4) ist ein Allel (eine bestimmte Variante eines Gens, das an der gleichen Stelle auf einem Chromosoms bei verschiedenen Menschen liegt), das wichtig ist für den Cholesterintransport und beteiligt am Aufbau der Blut-

Hirnschranke und Energietransport ins Gehirn hinein. APOE4 scheint all dies schlechter zu machen, als seine verwandten Allele: Es bindet besser an LDL als HDL (beides Cholesterintransporter, nur mit dem Unterschied, das LDL an der Bildung von Ablagerungen in Blutgefäßen beteiligt ist), ApoE4 baut eine ineffektivere Bluthirnschranke und führt zu einem verminderten Cholesterinstoffwechsel. Insgesamt führt ApoE(4) dazu, dass die Energieversorgung des Gehirns schlechter wird. Aber zu ApoE gehört noch mehr: ApoE wird von Gliazellen freigesetzt (zusammen mit Cholesterin), wenn Neurone verletzt werden. Experimente belegen, dass beides Neurone dazu anregt, zu wachsen und neue Synapsen zu bilden. ApoE4 bindet schlechter Cholesterin, verstärkt den Transport von Aβ in das Gehirn und vermindert den Abtransport. Eine Kopie des ApoE4-Gens verdoppelt das AD-Risiko, zwei Kopien führen zu einem 4- bis 8-fach höherem Risiko. ApoE4 Gehirne sind insgesamt weniger effizient darin Glukose als Energielieferant aufzunehmen.

Alter: Jeder will alt werden, aber keiner will alt sein. Die Wahrscheinlichkeit, an Alzheimer oder einer anderen Demenz zu erkranken, steigt mit dem Alter (s. Tabelle). Nur in einer seltenen Ausprägung der familiären Alzheimer-Erkrankung, die vererbt wird, und über deren Risikofaktoren man inzwischen einiges weiß, erkranken auch vergleichsweise junge Menschen (manchmal sogar unter 50 Jahre alt) an AD. Von dieser familiären Form von AD sind aber nur wenige Prozent der Erkrankten betroffen. Die Frage, die sich hier seit vielen Jahren stellt, ist, ob die sporadische Form von AD nicht eine notwendige und unausweichliche Folge der Alterung unserer Gehirne ist und wir entsprechend nichts dagegen tun können – es sei denn, wir stoppen den Alterungsprozess des Körpers insgesamt.

Gegen diese Theorie spricht, dass es tatsächlich neben dem Alter noch andere Risikofaktoren gibt, die in jedem Fall bestimmen, wann die Krankheit ausbricht und wie schnell sie verläuft. Zu diesen Risikofaktoren gehören Rauchen und Fettstoffwechselstörungen, die jeweils die Wahrscheinlichkeit, an AD zu erkranken, um den Faktor 2 erhöhen. Neben dem Rauchen erhöht Übergewicht das Alzheimer-Risiko, vor allem wenn der Body-Mass-Index (BMI) schon vor dem 50. Lebensjahr über 30 lag. Der BMI errechnet sich aus dem Körpergewicht in kg dividiert durch die Körpergröße multipliziert mit der Körpergröße (in Meter). Wer also 1,80 m groß ist und 100 kg wiegt, hat einen BMI von über 30. Dass sowohl Rauchen als auch Übergewicht nicht gesund sind, weiß man zu Genüge – warum aber sollte es das Alzheimer-Risiko erhöhen? Weil sowohl Rauchen als auch Fettpolster zu ständigen kleinen Entzündungen im Körper führen, die die Immunreaktion auf Proteinausfällungen im Gehirn (Plaques) verstärken und damit die Sterberate von Nervenzellen erhöhen. Vor allem Bauchfett scheint Entzündungsreaktionen im Körper zu fördern und die schädlichen Effekte von Plaques im Gehirn noch zu potenzieren. Mit anderen Worten: Ein Mensch, der regelmäßig raucht und/oder stark übergewichtig ist, geht ein doppelt so hohes Risiko ein, an Alzheimer zu erkranken. Weiter erhöht wird das Risiko bei chroni

Tabelle der geschätzten Risiken für eine Alzheimer Demenz. Eine Zahl größer als 1 bedeutet eine Zunahme des Risikos, eine Zahl kleiner als 1 eine schützende Funktion.

Risikofaktor	Durchschnittliches Risiko einer Erkrankung an AD
Erhöhtes Risiko	
BMI über 30 (Fettleibigkeit)	1,69
ApoE4 Allel (genetisches Risiko)	6,50
Wenig körperliche Betätigung	2,84
Bluthochdruck	1,81
Niedriger Bildungsstandard	4,08
Niedrigeres Risiko	
Kaffee trinken (2-3 Tassen am Tag)	0,76
Alkohol (0,1l/TAG Wein oder Bier)	0,77
Gesunde Ernährung (wenig Kohlehydrate, wenig Fleisch, viel Obst, Gemüse, Fisch)	0,74
Hoher Bildungsstandard	0,51
Regelmäßige körperliche Betätigung	0,53

Quelle: K. Taylor, *The fragile brain*, Oxford University Press, 2016

Geschätztes Alzheimer Risiko, Anzahl der erwarteten AD Fälle pro 1000 Personen

Risikofaktor	65-69 Jahre	85-89 Jahre		
	Männer	Frauen	Männer	Frauen
A+B: Geschätztes Risikoprofil, (gesamt)	15	18	151	202
A) Kein ApoE4 Allele	1	2	13	18
B) ApoE4 Allel vorhanden	14	16	138	184
A) Diabetes	10	11	96	128
B) Kein Diabetes	5	7	55	74
A) Niedriger Bildungsstandard	13	16	135	180
B) Hoher Bildungsstandard	2	2	16	22
A) Niedrige körperliche Fitness	13	15	127	170
B) hohe körperliche Fitness	2	3	24	32
A) Normalgewicht	5	7	70	90
B) Starkes Übergewicht	12	15	109	115

Quelle: K. Taylor, *The fragile brain*, Oxford University Press, 2016

schem Alkoholmissbrauch, Diabetes, (2- bis 3-fach erhöhtes Risiko), koronarer Herzerkrankung (2- bis 4-fach erhöht), Bluthochdruck (5-fach höheres Risiko) oder Herzrhythmusstörungen (6- bis 18-fach erhöht).

Die Zahlen zeigen eindrucklich, welchen Unterschied es machen kann, z.B. körperlich aktiv zu sein und Sport zu treiben: So haben Männer, die körperlich wenig aktiv sind, ein 13prozentiges Risiko im Alter von achtzig Jahren an AD zu erkranken, treiben sie dagegen regelmäßig Sport oder sind körperlich aktiv, so sinkt das Risiko auf 2,4%. Für Frauen sinkt das Risiko von 17% (sportlich inaktiv) auf 3% (körperlich aktiv). Dramatisch auch der Effekt des Bildungsstandards: Bezogen auf 1000 Menschen erhöht sich die Anzahl der Alzheimer Erkrankung um 148 Personen, wenn man hierbei von einem niedrigen Bildungsstand ausgeht! Der Begriff der Bildungsgerechtigkeit und der Bildungschancen bekommt hier eine ganz neue Dimension – eine wesentliche Prävention von Alzheimer könnte darin bestehen, den durchschnittlichen Bildungsstandard in einem Land zu steigern (davon hätte jede Gesellschaft in jeglicher Hinsicht etwas).

Nachdem fast 30% der über 85-Jährigen an Alzheimer erkranken, liegt es nahe zu glauben, dass der Krankheitsbeginn in diese Lebensspanne fällt. Allerdings haben Studien gezeigt, dass der Beginn der Krankheit häufig schon vor dem 50. Geburtstag liegt, wobei die ersten Symptome oft erst zwischen zehn und dreißig Jahren nach dem unbemerkten Auslösen der Erkrankung sichtbar werden. Anders gesagt: Die Erkrankung kann bis zu dreißig Jahre lang „unsichtbar“ sein. Was aber auch heißt, dass es möglich ist, ihren Ausbruch deutlich nach hinten zu schieben, vorausgesetzt, man kennt und beachtet die Risikofaktoren. Insofern ist es sinnvoll, sich bereits frühzeitig und weit vor dem Renteneintritt mit dem Altern und den damit einhergehenden Krankheiten zu beschäftigen und danach zu leben, wie ich in meinem Buch „Jung im Kopf“ ausgeführt habe.

4. Kann man das Alzheimer Risiko vermindern?

Gibt es wirklich einen Lebenswandel, eine Art Versicherung, die uns vor dem Verlust des Gedächtnisses durch einen Schlaganfall oder die Alzheimer Erkrankung schützt? Wie immer bei Verträgen, stehen die wichtige Dinge auch hier im Kleingedruckten, aber in der Tat konnten eine Reihe von Studien belegen, dass es Faktoren gibt, die das Risiko des Gedächtnisverlustes erhöhen, und es konnten Lebensstile identifiziert werden, die es minimieren.

Noch wissen Ärzte nicht, wie Alzheimer zu heilen wäre. Wenn man der Krankheit durch Medikamente beikommen will, so geht man davon, dass sie präventiv verabreicht werden müssen (d.h. vor der Diagnosestellung, denn zu diesem Zeitpunkt könnte die Krankheit schon zu weit fortgeschritten sein). Es ist so ähnlich wie mit der Einnahme von blutdrucksenkenden Mitteln: Man nimmt sie, um Er-

krankungen wie einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall zu verhindern – und zwar schon Jahrzehnte bevor diese Ereignisse statistisch auftreten.

Die ernüchternde Einsicht lautet: Es sind bislang keine Faktoren bekannt, die vollständig vor Alzheimer schützen. Aber – und das sollte man nicht unterschätzen – es gibt durchaus Dinge, die man tun kann, um den symptomatischen Beginn der Krankheit nach hinten zu schieben, so dass man statt mit 80 vielleicht erst mit 90 Jahren erkrankt oder – je nachdem, wie alt man wird – auch gar nicht. Wie Studien an eineiigen und damit genetisch identischen Zwillingen gezeigt haben, kann das Auftreten der Alzheimer Erkrankung je nach Lebenswandel um bis zu sieben Jahren voneinander abweichen. Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass es viele Menschen gibt, die den Beginn einer Alzheimer Erkrankung in sich tragen, ohne es überhaupt oder nur in sehr geringem Ausmaß symptomatisch zu merken. So wie Schwester Bernadette aus der „Minnesota Nun Study“, die bis zum Alter von 85 Jahren in allen kognitiven Tests sehr gut abschnitt, ehe sie an einer Herzattacke verstarb. Sie hatte sich bereit erklärt, ihr Gehirn für wissenschaftliche Zwecke zur Verfügung zu stellen. Man ging davon aus, dass es ob des vorbildlichen Lebenswandels (gesundes Leben mit wenig Stress und hohen kognitiven Anforderungen bis ins hohe Alter) in einem deutlich besseren Zustand sein müsste, als es das Lebensalter der Nonne erwarten ließ. Umso überraschter waren die Wissenschaftler, als sie feststellten, dass es voller Plaques war und der höchsten Demenzstufe entsprach. Da die Schwester aber im Laufe ihres Lebens große kognitive Reserven angesammelt hatte, konnte sich ihr Gehirn vor dem negativen Effekt des Nervenzelltodes in gewissem Sinne schützen und bis zum Schluss herausragende Leistungen erbringen.

In diesem und auch in einigen anderen belegten Fällen sagt die Anzahl an Plaques und neurofibrillären Bündeln nichts über die geistige Verfassung der Menschen aus; die kognitiven Reserven, die sie durch ihren Lebensstil bedingt vor allem in den Gehirnarealen gebildet hatten, die mit dem deklarativem Gedächtnis befasst sind, sorgten dafür, dass die Symptome der Demenzerkrankung nicht offensichtlich wurden.

Ein weiterer Beleg für diese Kompensationsthese ist das Ergebnis einer großen kanadischen Studie: Menschen, die zweisprachig aufgewachsen sind, erkranken statistisch erst fünf Jahre später an Alzheimer als Menschen, die nur eine Muttersprache haben (bei ansonsten identischen Lebensbedingungen). Diese spannende Beobachtung könnte sich in meinen Augen folgendermaßen erklären lassen: Wer zwei Sprachen spricht, muss ständig in seinem Arbeitsgedächtnis sortieren, in welchen Sprachenkontext die Wörter, die er aufnimmt, gehören. Er trainiert also permanent (!) seine Exekutivfunktion im präfrontalen Cortex – was zu zusätzlichen kognitiven Ressourcen führt, die den symptomatischen Beginn der Alzheimer Krankheit für viele Jahre kompensieren können. Ob dies auch bei Sprachen funktioniert, die man erst im Alter lernt, ist eine interessante

Frage zukünftiger Forschung. Eventuell gelten diese Erkenntnisse sogar auch für Menschen mit nur einer Muttersprache, wenn man darin ein relativ hohes Niveau erreicht. So konnte die kalifornische Nonnenstudie, an der immerhin fast 700 Probandinnen teilnahmen, zeigen: Je elaborierter die Sätze waren, die die Schwestern im Alter von zwanzig Jahren von sich gaben, desto stärker war das Auftreten einer Demenz nach hinten verschoben.

Generell zeigen sich bei Menschen mit höherer Bildung die Alzheimer Symptome später, auch wenn die Krankheit bei ihnen genauso fortschreitet wie bei anderen auch. Menschen mit einem niedrigen Bildungsstandard haben ein zweimal höheres Risiko, an Alzheimer zu erkranken, als Menschen mit einem hohen Bildungsstandard. Gehirne, die ein Leben lang gelernt haben, sind die effektiveren; sie benötigen weniger Gehirnressourcen, um eine Aufgabe zu lösen, was womöglich ebenfalls zu höheren kognitiven Reserven beiträgt – vielleicht liegt der Schutz dieser hochtrainierten Gehirne also eher in der Quantität (viele Synapsen) als in der Qualität. Dafür spricht auch, dass Menschen mit hoher Bildung auch einen anderen Verlauf von AD aufweisen: Die Auswirkung auf das Gedächtnis trifft diese Menschen erst später im Leben, aber der Krankheitsverlauf kann dann beschleunigt sein – ein Beleg dafür, dass die Krankheit im Gehirn schon weit fortgeschritten war und erst spät zum Durchbruch kam. Bildung schützt also nicht im engeren Sinne vor Alzheimer, es maskiert aber die Symptome für einige Jahre – eine gleichermaßen persönliche wie bildungs- und gesundheitspolitisch weitreichende Erkenntnis!

Bemerkenswert ist, dass das Risiko an Alzheimer zu erkranken um 38% sinkt, wenn man sportlich aktiv ist; sie sinkt um weitere 12%, wenn man sozial aktiv ist. Soziale Aktivität kann karitative Tätigkeiten umfassen, aber auch Reisen und das enge Miteinander in einem Freundeskreis oder Verein. All das trainiert das Gehirn, weil es uns zwingt, uns mit der komplexen Gedanken- und Gefühlswelt Anderer auseinanderzusetzen.

Allerdings sollte man sich hüten, das Vermeiden von Umwelt-Risikofaktoren zu trivialisieren: Lifestyle ist nicht vollständig und einfach frei entscheidbar. Wo man geboren wurde, wie man aufwuchs und der sozio-ökonomische Status der Eltern beeinflussen die Lebensmöglichkeiten ebenso stark, wie unsere Gene dies tun! Vorsicht also, Lifestyle-Faktoren als moralische Keule zu verwenden, da Menschen sich ja beliebig ändern können. So einfach ist es nicht. Aber jeder Einzelne kann sicher versuchen, seine Chancen auf ein gesundes Seniorenalter zu erhöhen.

Bislang hat die Medizin noch keinen Weg gefunden, wie der AD medikamentös beizukommen wäre. Wenn des denn ein Medikament gäbe – im besten Fall ein Präparat aus mehreren Wirksubstanzen –, so ist davon auszugehen, dass es präventiv verabreicht werden müsste, also Jahre oder gar Jahrzehnte vor der Diagnosestellung. Vor allem wäre es seitens der Wissenschaft wichtig, frühe Biomarker der Erkrankung zu identifizieren.

Die Politik müsste die Aufklärung über die Erkrankung fördern. Und sie könnte darauf hinwirken, dass Nahrungsmittel deutlich markiert sind hinsichtlich ihres Risikoprofils in Bezug auf Übergewicht; das würde es uns allen erleichtern, uns gesund zu ernähren.

Was aber wäre die generelle Empfehlung? Da kann ich nur sagen: „Just get started“, denn es gibt für jeden Einzelnen viele Möglichkeiten, Risiken zu minimieren, auch wenn wir derzeit noch keine endgültige Gewissheit über Ursache und zeitlichen Ursprung der Erkrankung haben. Fangen wir also schon mal an!

Vielleicht sind wir doch mehr als unser Gedächtnis, denn wir sind auch das Gedächtnis der anderen über uns und andere sind auch in unserem Gedächtnis – dies könnte im Übrigen eine wichtige Botschaft an Menschen sein, die mit Alzheimer-Patienten leben, diese pflegen oder in ihren Familien und ihrem Bekanntenkreis erleben. Auch wenn es nur eine Randnotiz im großen Wissenschaftsszenario über Demenzen ist, die im Folgenden geschilderten Erkenntnisse haben etwas Überraschendes und Hoffnungsspendendes an sich: Als ein Forscher, der versucht zu verstehen, wie die Alzheimer Krankheit zellulär und molekular beginnt, war ich vor Kurzem eigentümlich berührt, als Kollegen um Jörn-Henrik Jacobsen am Max-Planck-Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften in Leipzig zeigen konnten, dass bei der Alzheimer Erkrankung nicht unser gesamtes Gedächtnis zerstört wird, sondern dass Inseln der Erinnerungen bestehen bleiben. Erstaunlicherweise verschont die Alzheimer-Erkrankung häufig gerade unser Musikgedächtnis. Um dem Geheimnis näher zu kommen, haben die Forscher mit Hilfe von bildgebenden Verfahren zunächst die Hirnareale für das Langzeit-Musikgedächtnis im Gehirn geortet. Während der Kernspin-Messungen hörten die Probanden Musik-Dreiergruppen, die aus einem ihnen lange bekannten Musikstück, aus einem kurz zuvor schon einmal gehörten Lied und einer ihnen völlig unbekannten Melodie bestanden. Für die Langzeit-Musikerinnerung konnten die Forscher so ein Gebiet im hinteren Teil des Stirnlappens identifizieren – ein Bereich, der bei Bewegungen eine Rolle spielt. Dies allein war schon überraschend, denn bis dahin hatte man vermutet, dass der für das Hören zuständige Schläfenlappen für die Musikerinnerung wichtig ist. Stattdessen war der Speicherort für Ohrwürmer und Lieblingslieder ein Bereich im Gehirn, der komplexe motorische Abläufe speichert. So als spielten wir wirklich Luftgitarre, wenn wir ein Lied wiedererkennen. In einem zweiten Schritt verglichen die Wissenschaftler die für die musikalische Erinnerung relevanten Regionen aus der gesunden Gruppe mit anatomischen Befunden aus einer Studie mit Alzheimer-Patienten. Sie untersuchten dabei drei wichtige Merkmale für diese Erkrankung: den Verlust von Nervenzellen, den verminderten Stoffwechsel und Ablagerungen in betroffenen Gehirnregionen, die für Alzheimer-Gehirne typisch sind.

Tatsächlich verliert bei den Alzheimer-Patienten das Gehirnareal, das zuvor als Langzeit-Musikgedächtnis-Gebiet lokalisiert worden war, weniger Nervenzel-

len als das übrige Gehirn. Auch der Stoffwechsel sinkt nicht so stark ab. Das Ausmaß der Ablagerungen ähnelt dem in anderen Gehirngebieten, führt aber nicht zu den sonst üblichen Schäden, so als schütze die magische Wirkung der Musik diese Gehirnareale vor dem Untergang. Die Gehirnregionen des Langzeit-Musikgedächtnisses gehören damit zu den Arealen, welche bei Alzheimer-Patienten häufig am geringsten vom Nervenzellverlust und den typischen Stoffwechselstörungen betroffen sind.

Die Ergebnisse der Untersuchungen deuten also daraufhin, dass das Langzeit-Musikgedächtnis bei Alzheimer-Patienten im Vergleich zum Kurzzeitgedächtnis, dem autobiografischen Gedächtnis oder der Sprache besser erhalten bleibt. Deshalb funktioniert es möglicherweise selbst in späteren Stadien der Krankheit noch weitestgehend. Darüber hinaus haben Musikgedächtnis-Areale eine erhöhte Netzwerkverbindung zu anderen Knotenpunkten des Gehirns und können so den Verlust von Verbindungen ausgleichen.

Die Wissenschaftler aus Leipzig selbst waren der Meinung, dass erst ein Verständnis der komplexen Zusammenhänge zukünftig eine wirkliche therapeutische Nutzung von Musik bei der Patientenbetreuung ermöglichen könnte. Hier hinken die Wissenschaftler allerdings der Praxis hinterher, denn auch meine Schwiegermutter konnte ihren erkrankten Mann bis zuletzt über alte gemeinsame Musikstücke erreichen, seine innersten Gefühle wecken und so sichtbar machen. Mit Hilfe von Musik gelingt es, an Gedächtnisinhalte anzuknüpfen: So können die Patienten manchmal Liedzeilen mitsingen, obwohl ihnen das Sprechen sonst nahezu unmöglich geworden ist. Hier zeigt die Magie der Musik ihre Wirkung.

So sehr bei Alzheimer Patienten der Gedächtnisabruf gestört ist, ihr emotionales Gedächtnis kann durchaus noch funktionieren – Gefühle sind so tief in die neuronalen Fundamente unserer Existenz verwebt, dass sie selbst dann noch fortbestehen, wenn autobiographische Erinnerungen lange verloren sind! Dies konnten Justin Feinstein und sein Team von der University of Iowa demonstrieren. Er und seine Kollegen untersuchten Patienten nach einer Verletzung des Hippocampus, was eine starke Beeinträchtigung des deklarativen Gedächtnisses nach sich zog, genau wie dies auch bei Alzheimer Patienten der Fall ist. Die Neurowissenschaftler zeigten den Probanden jeweils eine lustige oder alternativ eine traurige Filmsequenz. Nur zehn Minuten später wurden die Probanden nach Details der Szenen befragt. Während die Probanden der gesunden Kontrollgruppe im Schnitt 30 Einzelheiten erinnerten, konnten die Patienten mit einem geschädigten Hippocampus nur bis zu fünf Details nennen, oft sogar gar keine mehr. Soweit verlief die Studie wie erwartet. Überraschend war aber, dass die Probanden auch längere Zeit nach Ende der Filmsequenzen noch Gefühle der Freude oder der Traurigkeit verspürten und zwar genau entsprechend der Filmausschnitte, die sie gesehen hatten. Während also die Inhalte der Erinnerungen gelöscht waren, konnten die mit der Erinnerung verknüpften Gefühle

noch abgerufen werden. Diese Ergebnisse sind ein weiteres Argument dafür mit Menschen, die an Alzheimer erkrankt sind, emotional positiv umzugehen, denn tatsächlich erinnern diese, ob man liebevoll mit ihnen geredet hat. In der oben erwähnten Studie taten dies zwei Patienten sogar deutlich länger als gesunde Probanden. Gefühle haben also auch in Gehirnen von dementen Patienten einen langen Nachklang.

Es scheint angesichts dieser Experimente keine allzu romantisch-verklärende Schlussfolgerung, dass ein Besuch oder Anruf bei Menschen, die an Alzheimer erkrankt sind, anhaltende Freude und andere positive Gefühle auslösen kann – und zwar auch dann, wenn sie den Anruf oder den Besuch schnell wieder vergessen. Ein anderes eindruckliches Beispiel ist Lonni Sue Johnson, die zwar nicht an AD litt, aber durch eine Virusinfektion sowohl ihr Fakten- als auch ihr autobiographisches Gedächtnis verloren hatte. Sie konnte keine neuen Erinnerungen formen und keine autobiographischen Ereignisse mehr abrufen. Sie war Musikerin und Künstlerin, die auch Graphiken für die berühmte US-Wochenzeitschrift *The New Yorker* anfertigte. Nach Ausbruch der Virusinfektion, die ihr autobiographisches und Faktengedächtnis auslöschte, konnte sie noch sprechen, Violine spielen und vor allem zeichnen. Sie erinnerte sich zwar nicht mehr, selbst die berühmtesten Bilder unserer Zeit gesehen zu haben, aber sie wusste noch genau, wie man mit Wasserfarbe malt und wie man eine malerische Technik beschreiben kann. Vor allem kann sie ihren Gefühlen in Form von Bildern noch immer Ausdruck verleihen. Musik, künstlerische Begabung und Emotionen hat diese schlimme Erkrankung also nicht auslöschen können.

Auch wenn Musik und Gefühle keine rechtlich-verbindliche Versicherung gegen die Alzheimer-Erkrankung mit sich bringen, so sind sie doch von positiven Effekten begleitet, die man nicht ignorieren sollte. Die Verarbeitungsmechanismen für Musik und für Gefühle bleiben in den Gehirnen von Alzheimer-Patienten fast bis zum Ende aktiv. Dies ist zum einen wichtig für den Umgang mit Alzheimer-Patienten, aber vielleicht auch eine Anregung zur Prävention: Womöglich lohnt es nicht, nur über A β -Antikörper nachzudenken, über Vermeidung von Übergewicht, mehr Bewegung, sondern auch die Vorteile einer musikalischen Früherziehung und von Bildung einzubeziehen. Denn es ist mindestens bedenkenswert, dass einer der wirkmächtigsten Faktoren, die das Risiko an Alzheimer zu erkranken, mindern, ein hoher Bildungsstandard ist.

Aber es ist eben auch entscheidend, wie wir mir Menschen umgehen, die an einer Demenz erkrankt sind. "Ich erinnere mich an Dinge besser mit Dir" ist eines der simplen, aber doch tiefsinnigen Kommentare des Fisches Dorie (ein Doktorfisch). Sie hilft dem Vater (Marlin, ein Clownfisch) von Nemo in dem Animationsfilm „Findet Nemo“ eben genau solch selbigen zu finden. Diese Aussage bringt auf den Punkt, was viele Studien im Hinblick mit Menschen, die eine anterograde Amnesie haben oder an der Alzheimer Krankheit leiden,

zeigen: Wenn der soziale Rahmen zuverlässig gegeben ist und man sich auf die Patienten einlässt, kommen sie nicht nur im Alltag besser klar, sondern auch ihr Erinnerungsvermögen ist in allen Belangen deutlich verbessert.

5. Literatur:

KORTE, M. (2017): Wir sind Gedächtnis. Wie Erinnerungen bestimmen, wer wir sind, DVA.

TAYLOR, K. (2016): The fragile brain. The strange, Hopeful Science of Dementia, Oxford, 2016. – Oxford University Press.

TEJERA D. & M.T. HENEKA (2016): Microglia in Alzheimer's disease: the good, the bad and the ugly – Curr Alzheimer Res **13**: 370–380.